

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Mutaties in het SARS-CoV-2-genoom

Opkomst van varianten en de impact op vaccins

Nathalie Worp, Marion P.G Koopmans, Ron A.M Fouchier en Bas B. Oude Munnink

Samenvatting

Bijna twee jaar na het opduiken van SARS-CoV-2 bij de mens is het duidelijk geworden dat het onwaarschijnlijk is dat het virus snel gaat verdwijnen. Ook is duidelijk dat het virus muteert, waardoor er specifieke varianten van SARS-CoV-2 zijn ontstaan. De exacte implicaties van deze varianten worden nog onderzocht, maar het is aannemelijk dat ze een selectief voordeel hebben ten opzichte van eerder circulerende varianten. Het is mogelijk dat SARS-CoV-2 in de komende jaren dusdanig muteert dat bestaande vaccins de algemene bevolking onvoldoende beschermen tegen ziekenhuisopnames. Op dit moment zien we dat de bescherming van de huidige vaccins tegen infectie door de opkomst van varianten verminderd is, maar nog steeds hoog is tegen ziekenhuisopnames en ernstige ziekte. Boostervaccinaties worden momenteel geadviseerd voor specifieke risicogroepen bij wie het reguliere vaccinatieschema tot onvoldoende immuunrespons leidt; ze worden overwogen voor mensen op hoge leeftijd, bij wie de vaccin-effectiviteit lager is.

SARS-CoV-2 is een relatief groot RNA-virus met een genoom dat bestaat uit ongeveer 30.000 nucleotiden. Net als andere coronavirussen bevat het virus een 'proofreading'-mechanisme (zie Uitleg), waardoor er relatief weinig veranderingen optreden in het genoom; gemiddeld gezien verandert het genoom met ongeveer 2 nucleotiden per maand. Influenzavirussen, die jaarlijks zorgen voor een griepedemie – behalve in griepeseizoen 2020-2021, door de covid-19-restricties – hebben ook een RNA-genoom, maar muteren ongeveer twee keer zo snel. Ondanks deze verschillen speelt virale evolutie als gevolg van de grootschalige circulatie van SARS-CoV-2 toch een belangrijke rol.

Door genetische karakterisering is duidelijk geworden dat SARS-CoV-2 sinds de introductie in 2019 veel veranderingen heeft ondergaan die mogelijk de functionaliteit van het virus beïnvloeden. Zo zijn er varianten gevonden die een voordeel hebben ten opzichte van het oorspronkelijke Wuhan-SARS-CoV-2-virus en daardoor dominant zijn geworden. Dat gebeurde voor het eerst in februari-maart 2020 aan het begin van de pandemie in Europa,¹ en vervolgens met de opkomst van de alfavariant en de deltavariant, die achtereenvolgens de voorgaande virussen verdrongen. Daarnaast zijn er regionaal ook virussen gevonden met kenmerkende genetische veranderingen, de bèta- en de gammavariant.²

Vaccins in Nederland

De meeste covid-19-vaccins wekken een brede immuunrespons op die bestaat uit zowel een humorale (antilichaam-gemedieerde) als een cellulaire respons (T-cel gemedieerd) tegen het spike-eiwit van het SARS-CoV-2-virus. De vaccins hebben als belangrijkste doel om ziekenhuisopname, ernstige ziekte en overlijden door covid-19 te voorkomen. Ook kunnen vaccins helpen om de verdere verspreiding van het virus tegen te gaan, waardoor de kans op het ontstaan en verspreiden van nieuwe varianten kleiner wordt. In Nederland worden 4 vaccins gebruikt: de mRNA-vaccins van Pfizer-BioNTech en Moderna, en de recombinant-adenovirusvaccins van Oxford-AstraZeneca en Janssen. Beide typen vaccins zorgen dat het lichaam spike-eiwitten gaat produceren die vervolgens als lichaamsvreemd worden herkend, waardoor een immuunrespons op gang komt. Wanneer je geïnfecteerd raakt met SARS-CoV-2 en het virus zich in cellen gaat repliceren, zorgt deze immuunrespons ervoor dat er geen, of in elk geval geen ernstige ziekteverschijnselen ontstaan.

Het is bekend dat na primaire vaccinatie een langdurig meetbare humorale en cellulaire respons optreedt, hoewel de sterkte van de respons wat verschilt tussen de vector- en mRNA-vaccins.³ Influenzavaccins zijn op een ander principe gestoeld: hierbij wordt meestal gezuiverd eiwit ingespoten, waardoor de bijdrage van T-cellen in de afweerreactie beperkt is.

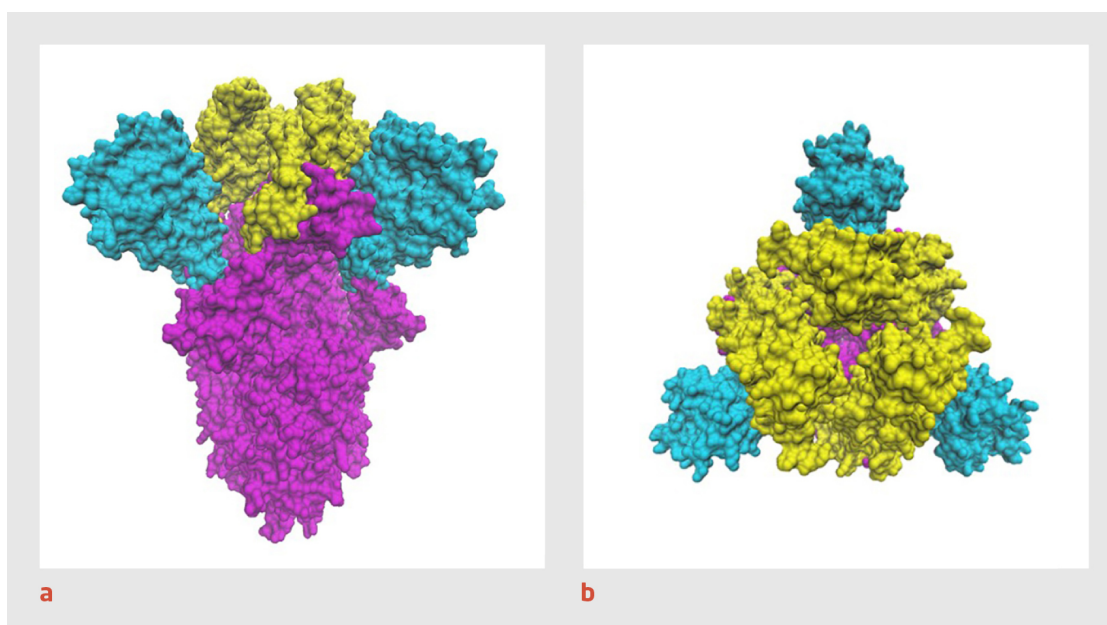
Zorgwekkende virusvarianten

Recentelijk zijn er varianten van het SARS-CoV-2-virus opgedoken die mogelijk impact hebben op ons vermogen om infectie te detecteren, behandelen en te voorkomen, de zogenoemde 'variants of concern' (zorgwekkende varianten). Op dit moment worden door de WHO 4 verschillende varianten geclassificeerd als zorgwekkend: de alfa-, bèta-, gamma- en deltavariant (zie kadertekst

voor informatie over de omikronvariant).

De alfavariant werd als eerste gevonden in het Verenigd Koninkrijk in september 2020 en werd 2 maanden later in Nederland gedetecteerd. Ook de bètavariant – eerst waargenomen in Zuid-Afrika, mei 2020 – en de gammavariant – eerst waargenomen in Brazilië, november 2020 – zijn in Nederland aangetroffen, maar minder frequent dan de alfavariant, die in het voorjaar van 2021 meer dan 90% van de besmettingen veroorzaakte.⁴ Met de introductie van de meest recent geclassificeerde deltavariant in de afgelopen zomer is het aantal besmettingen met de alfavariant snel gedaald. Op dit moment gaat het bij > 99,9% van de infecties in Nederland om de deltavariant.^{4,5} De laatste verandering is een recent waargenomen toename van een subtype van de deltavariant (AY.4.2). Er is nog onvoldoende bekend om te kunnen voorspellen of deze variant zich verder zal verspreiden.

Alle genoemde zorgwekkende varianten bevatten diverse mutaties in het genoom waarvan meerdere resulteren in veranderingen in de aminozuurvolgorde van het spike-eiwit. Het spike-eiwit bindt aan celreceptoren van de gastheer (angiotensineconverterend enzym type 2, ACE2), waarna fusie met de celmembraan plaatsvindt en het virus de cel binnendringt. Het receptorbindende domein en het N-terminale domein zijn belangrijke aangrijpingspunten voor antilichamen die het virus kunnen neutraliseren (figuur). Mutaties in deze domeinen kunnen de structuur zodanig veranderen dat het virus zou kunnen ontsnappen aan de immuniteit.



Figuur
3D-structuur van het spike-eiwit van SARS-CoV-2

(a) Zijzijaanzicht en (b) bovenaanzicht van het spike-eiwit (Protein Data Bank identifier: 6vxx).²⁶ In geel is het receptorbindend domein aangegeven en in blauw het N-terminale domein.

De vraag die voor elke variant gesteld wordt is of dit de werking van de huidige vaccins negatief beïnvloedt. Van de griepvaccinatie is namelijk bekend dat deze bijna jaarlijks moet worden aangepast aan nieuw opkomende varianten.⁶ Recent werd duidelijk dat ook humane coronavirussen dergelijke ‘antigene drift’ kunnen vertonen.⁷

Effecten van de zorgwekkende varianten op vaccins

Er zijn meerdere hypothesen over de omstandigheden waaronder virusvarianten ontstaan en uiteindelijk voorgaande virussen verdringen. Naast veranderingen die effect hebben op het proces van infectie, de hoeveelheid geproduceerde virusdeeltjes, of het loslaten van nieuwgevormde virusdeeltjes in een geïnfecteerd persoon, leiden sommige veranderingen tot enigszins verminderde herkenning door het immuunsysteem na eerdere infectie of vaccinatie.

Uit in-vitrostudies is gebleken dat in vergelijking met het oorspronkelijke Wuhan-virus de opeenvolgende varianten minder goed geneutraliseerd worden door serum van geïnfecteerde en gevaccineerde individuen.^{8,9} De grootste reductie in neutraliserende antilichaamtiter is waargenomen voor de bètavariant; deze reductie wordt deels verklaard door de E484K-mutatie in het receptorbindende domein.¹⁰ Het is niet mogelijk de resultaten van deze neutralisatiestudies te vertalen naar vaccin-effectiviteit, aangezien een ‘correlate of protection’ ontbreekt (zie Uitleg), hoewel de hoogte van de neutraliserende antistofniveaus een belangrijke parameter is.¹¹ Een andere belangrijke parameter, de T-celrespons, is langdurig op hoge niveaus meetbaar (minimaal 6 maanden) en lijkt niet af te nemen bij de verschillende varianten.¹²⁻¹⁵ Momenteel bestaat het inzicht dat lagere neutralisatietiters vooral effect hebben op de bescherming tegen infectie, terwijl de bescherming tegen ernstige ziekte dankzij de sterke T-

celresponsen onverminderd hoog blijft.

Inmiddels wordt er uit observationele studies steeds meer bekend over de effectiviteit van vaccins bij varianten van het virus. Het is belangrijk om te beseffen dat bij deze studies niet altijd rekening kan worden gehouden met factoren die een vertekend beeld kunnen geven (confounders), wat het uitdagend maakt om deze studies te interpreteren. Toch zijn ze nodig om inzicht te krijgen in populatie-immuniteit en varianten in een bepaalde setting. Zo is gebleken dat de effectiviteit van vaccins tegen zowel infectie als ernstige ziekte bij besmetting door de alfavariant behouden blijft.¹⁶ Voor de bèta- en deltavariant wordt een reductie gezien in effectiviteit tegen infectie, maar de vaccins blijken zeer effectief tegen ziekenhuisopname en ernstig ziektebeloop.¹⁷⁻¹⁹ In Nederland zien we dat de vaccins ook zeer goed werken tegen hospitalisatie en IC-opname veroorzaakt door de deltavariant.⁵ Informatie over hoe mutaties antigene eigenschappen kunnen beïnvloeden kan inzicht geven voordat nieuwe zorgwekkende varianten ontstaan. Door analyse van wereldwijde sequentiedata, voorspellingen op basis van structuren, mutagenese- en 'deep mutational scanning'-experimenten (zie Uitleg) is dit mogelijk. Zo werd bijvoorbeeld duidelijk dat sommige mutaties in het receptorbindende domein, zoals E484K (bèta, gamma) en L452R (delta) de reactie met neutraliserende antilichamen kunnen verminderen.^{10,20} Varianten met specifieke mutaties kunnen zo vroegtijdig gemonitord worden, waardoor gericht onderzoek kan plaatsvinden naar de impact van deze varianten, onder andere op vaccins.

Signalen van afnemende immuniteit

Een studie uit Israël beschrijft dat bij mensen van 60 jaar of ouder de effectiviteit van het Pfizer/BioNTech-vaccin tegen infectie afnam van 73% bij 4 maanden na volledige vaccinatie tot 57% bij 6 maanden na volledige vaccinatie. Hierbij moet in acht worden genomen dat factoren als het risico op blootstelling aan het virus en testgedrag deze metingen kunnen beïnvloeden. De effectiviteit tegen ziekenhuisopname in die groep was nog wel hoog (> 85%).²¹

Israël zag in juni 2021 een nieuwe golf aan covid-19-patiënten die ongeveer samenviel met de opkomst van de deltavariant, waardoor het onduidelijk is of de reden van de doorbraakinfecties de deltavariant was of een algemene afname van de afweer in de loop van de tijd. Door deze signalen is discussie ontstaan over het al dan niet toedienen van boostervaccinaties. Er is bewijs dat homologe en in het bijzonder heterologe boostervaccinatie (zie Uitleg) leidt tot een hogere concentratie antistoffen dan na het afronden van de eerste vaccinatierreeks, en dat de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met die na primaire vaccinatie.^{22,23} Het is nog niet aangetoond in klinische studies, maar dit zal zeer waarschijnlijk leiden tot verhoogde bescherming tegen infectie en ernstige ziekte. Observationele studies uit Israël en Zweden laten zien dat homologe en heterologe boosters het risico op infectie en ernstige ziekte verminderen, maar de effecten zijn mede afhankelijk van de gekozen vaccinatieschema's en daarmee niet een-op-een te vertalen naar de Nederlandse situatie.^{24,25}

Lessen van de grieprik

Voor Influenzavirussen geldt dat door antigene drift nieuwe varianten ontstaan die kunnen ontsnappen aan verkregen immuniteit na vaccinatie. Veranderingen in influenzavirussen zijn wereldwijd redelijk uniform en resulteren in het verdringen van virussen door een nieuwe drift-variant. De effectiviteit van het vaccin wordt mede bepaald door de grootte van het antigene verschil en daarom moet de samenstelling van vaccins bijna jaarlijks worden aangepast.

Sinds de jaren 50 is er door de WHO een netwerk samengesteld, het 'global influenza surveillance and response system' (GISRS), om de verspreiding en evolutie van het influenzavirus te monitoren. Met behulp van dit netwerk en de beschikbaarheid van beter gedefinieerde 'correlates of protection' is het mogelijk om jaarlijks te besluiten of de vaccins moeten worden aangepast. Ook voor SARS-CoV-2 wordt een dergelijk netwerk opgezet, waarbij de combinatie van epidemiologische data, genetische data en mutagenese- en mutational-scanning-experimenten wordt gebruikt om een meer proactief surveillancesysteem te ontwikkelen.

Conclusie

Hoewel SARS-CoV-2 in vergelijking met influenza minder snel lijkt te evolueren, zijn er de eerste waarnemingen van – vooralsnog beperkte – ontsnapping aan immuniteit door vaccinatie. Gezien de grootschalige circulatie van het virus is verdere evolutie aannemelijk, wat mogelijk aanpassingen van de vaccins noodzakelijk kan maken.

De huidige vaccins bieden een hoge mate van bescherming tegen ernstige ziekte door de dominante varianten, maar bescherming tegen infectie is sterk afgenomen door de opkomst van varianten en afname van antistoftiters in de loop van de tijd. Homologe en heterologe boostervaccinaties geven een sterke toename van antistoffen en een iets beperktere boost van cellulaire responsen. Op dit moment is nog niet bekend of en zo ja, met welke frequentie de compositie van het vaccin op een jaarlijkse basis moet worden aangepast. Het is essentieel dat zoveel mogelijk mensen eerst een primaire vaccinatierreeks ondergaan, aangezien de bescherming van vaccins op dit moment groter is dan het risico van varianten die volledig ontsnappen aan de immuniteit na vaccinatie. Het

optimaliseren van het surveillance systeem en het vergaren van kennis over de 'correlates of protection' voor covid-19-vaccins is cruciaal om beslissingen over het toekomstige vaccinatiebeleid te ondersteunen.

- Online artikel en reageren op nvtg.nl/D6496
- Erasmus MC, afd. Viroscience, Rotterdam: N. Worp, MSc, promovenda; prof.dr. M.P.G. Koopmans, prof.dr. R.A.M. Fouchier en dr. B.B. Oude Munnink, virologen.
- Contact: B. Oude Munnink (b.oudemunnink@erasmusmc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Naschrift: Drie dagen voordat de omikronvariant in het nieuws kwam werd dit artikel aanvaard en geredigeerd. De auteurs hebben de kadertekst over de omikronvariant na aanvaarding van het artikel in overleg met de hoofdredactie toegevoegd.
- Aanvaard op 23 november 2021
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6496

Literatuur

1. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al; Sheffield COVID-19 Genomics Group. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182:812-27.e19. [doi:10.1016/j.cell.2020.06.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043). [Medline](#)
2. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants, geraadpleegd op 26 oktober 2021.
3. Collier AY, Yu J, McMahan K, et al. Differential kinetics of immune responses elicited by covid-19 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:2010-2. [doi:10.1056/NEJMc2115596](https://doi.org/10.1056/NEJMc2115596). [Medline](#)
4. Shu Y, McCauley J. GISAID: Global initiative on sharing all influenza data - from vision to reality. *Euro Surveill*. 2017;22:30494. [doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494). [Medline](#)
5. RIVM. Effectiviteit van COVID-19 vaccinatie tegen ziekenhuis- en intensive-care-opname in Nederland. www.rivm.nl/sites/default/files/2021-08/Effectiviteit%20van%20COVID-19%20vaccinatieVV270821.pdf, geraadpleegd op 26 oktober 2021
6. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004;305:371-6. [doi:10.1126/science.1097211](https://doi.org/10.1126/science.1097211). [Medline](#)
7. Eguia RT, Crawford KHD, Stevens-Ayers T, et al. A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. *PLoS Pathog*. 2021;17:e1009453. [doi:10.1371/journal.ppat.1009453](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009453). [Medline](#)
8. Hoffmann M, Arora P, Groß R, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021;184:2384-93.e12. [doi:10.1016/j.cell.2021.03.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036). [Medline](#)
9. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596:276-80. [doi:10.1038/s41586-021-03777-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9). [Medline](#)
10. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, et al. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe*. 2021;29:477-88.e4. [doi:10.1016/j.chom.2021.01.014](https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.014). [Medline](#)
11. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27:1205-11. [doi:10.1038/s41591-021-01377-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8). [Medline](#)
12. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, et al; UPenn COVID Processing Unit. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 14 oktober 2021 (epub). [doi:10.1126/science.abm0829](https://doi.org/10.1126/science.abm0829). [Medline](#)
13. Guerrero I, Picozza M, D'Orso S, et al. BNT162b2 vaccination induces durable SARS-CoV-2 specific T cells with a stem cell memory phenotype. *Sci Immunol*. 2021;2 november:eab15344 (epub). [doi:10.1126/sciimmunol.abl5344](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl5344). [Medline](#)
14. Geers D, Shamier MC, Bogers S, den Hartog G, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccine recipients. *Science Immunology*. 2021;6:eabj1750. [Medline](#)
15. Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med*. 2021;2:100355. [doi:10.1016/j.xcrm.2021.100355](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100355). [Medline](#)
16. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397:1819-1829. [doi:10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8). [Medline](#)
17. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med*. 2021;385:187-9. [doi:10.1056/NEJMc2104974](https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974). [Medline](#)
18. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of covid-19 vaccines against the

B.1.617.2 (Delta) variant. N Engl J Med. 2021;385:585-94. [Medline](#)

19. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. Nature Medicine. 2 november 2021 (epub). [Medline](#)
20. Greaney AJ, Starr TN, Barnes CO, Weisblum Y, Schmidt F, Caskey M, et al. Mapping mutations to the SARS-CoV-2 RBD that escape binding by different classes of antibodies. Nat Commun. 2021;12:4196. [Medline](#)
21. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. N Engl J Med. 27 oktober 2021 (epub). [Medline](#)
22. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COVS priming (pre-print). medRxiv. 22 oktober 2021.
23. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;398:121-30. [Medline](#)
24. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021;385:1393-400. [Medline](#)
25. Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: A nationwide cohort study. Lancet Reg Health Eur. 18 oktober 2021 (epub). [Medline](#)
26. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerles D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell. 2020;181:281-92.e6 [Medline](#)

Uitleg

Proofreading-mechanisme

Wanneer een virus replicateert kan het 'fouten' maken. Het SARS-CoV-2-virus bevat het enzym exoribonuclease, dat ervoor zorgt dat deze fouten worden gecorrigeerd door de verkeerd ingebouwde nucleotiden uit de nieuw gesynthetiseerde RNA-streng te verwijderen. Coronavirussen zijn een van de weinige RNA-virussen met een dergelijk proofreading-mechanisme.

'Correlate of protection'

Dit is een specifieke immuunparameter die het mogelijk maakt de mate van bescherming tegen infectie en/of ziekte door een pathogeen te voorspellen.

Mutagenese

Mutagenese is een techniek die in de moleculaire biologie wordt gebruikt om artificiële genen, eiwitten en organismen te creëren.

'Deep mutational scanning'

Deze methode maakt gebruik van 'next generation sequencing' en eiwit-engineering om in een enkel experiment de activiteiten van een miljoen unieke eiwitvarianten te meten. Dit kan inzicht geven in de functionele consequenties van individuele mutaties.

Homologe en heterologe boostervaccinatie

Een boostervaccin is een vaccin dat aan een gevaccineerde populatie wordt toegediend na het doorlopen van een primaire vaccinatierreeks. Bij homologe boostervaccinatie wordt hetzelfde vaccin gebruikt als bij de primaire vaccinatie; bij een heterologe boostervaccinatie wordt een ander vaccin gebruikt dan bij de primaire vaccinatie.

De omikronvariant

Deze kadertekst werd op 29 november 2021 toegevoegd met goedkeuring van de hoofdredactie

Op 26 november 2021 bestempelde de WHO de omikronvariant tot zorgwekkende variant. Deze nieuwe variant werd als eerste gedetecteerd bij een patiënt uit Zuid-Afrika in de provincie Gauteng, in materiaal van 9 november 2021. In een periode van 3 weken nam het aantal covid-19-gevallen in deze regio snel toe, evenals het aandeel van de infecties veroorzaakt door de nieuwe variant. De omikronvariant valt op door een ongebruikelijk aantal genetische veranderingen, waaronder 29 mutaties, 3 deleties en een insertie in het spike-eiwit ten opzichte van het SARS-CoV-2 D614G-virus. Meer dan de helft van de mutaties in het spike-eiwit bevinden zich in het receptorbindende domein dat een belangrijke rol speelt bij het binnendringen van het virus in de cel. Dit domein is tevens een belangrijk doelwit voor neutraliserende antilichamen. Waar de alfa-, bèta-, gamma- en deltavarianten 1 tot 3 mutaties in het receptorbindende domein bevatten, zijn dit er 15 voor de omikronvariant. De deletie van aminozuren 69 en 70 in het spike-eiwit resulteert in een niet-detecteerbaar S-gen-doelwit (SGTF) voor sommige PCR-tests, wat als een marker kan fungeren om de variant snel te detecteren.

Inmiddels neemt het aantal besmettingen met de omikronvariant snel toe in meerdere provincies in Zuid-Afrika en is de variant

wereldwijd incidenteel aangetroffen. In Nederland zijn meerdere bevestigde infecties met de omikronvariant vastgesteld, niet alleen bij personen met een reisgeschiedenis uit Zuid-Afrika. De snelle toename in Zuid-Afrika roept onder meer de vraag op of deze variant besmettelijker is dan voorgaande varianten. Dat is nog niet zeker, aangezien de circulatie van de deltavariant in voorgaande weken op een zeer laag niveau was. Effecten van de mutaties op de ernst van infectie en de werkzaamheid van vaccins en therapeutica worden de komende weken onderzocht.